Aus der medizinischen Poliklinik, Tübingen. (Vorstand: Prof. Dr. Nägeli).

Bestimmung der Refraction und Viscosität von Globulinen und Albuminen in ihren Mischungen nach verschiedenen Verhältnissen.

Inaugural-Dissertation

verfasst und der

hohen medizinischen Fakultät

der

Universität Tübingen

zur Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

vorgelegt von

Erich Heyder

aus Berlin.

Cassel
Druck von Gebr. Landsiedel
1915.

Aus der medizinischen Poliklinik, Tübingen. (Vorstand: Prof. Dr. Nägeli).

Bestimmung der Refraction und Viscosität von Globulinen und Albuminen in ihren Mischungen nach verschiedenen Verhältnissen.

Inaugural-Dissertation

verfasst und der

hohen medizinischen Fakultät

der

Universität Tübingen

zur Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

vorgelegt von

Erich Heyder

aus Berlin.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Cassel
Druck von Gebr. Landsiedel
1915.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität Tübingen.

Referent: Prof. Dr. Nägeli.

Meinen lieben Eltern!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553625_0090

In der Arbeit von *Reiss* aus dem Jahre 1913: „Die refractometrische Blutuntersuchung und ihre Ergebnisse für die Physiologie und Pathologie des Menschen" untersucht der genannte Autor das Blutserum unter den verschiedensten physiologischen und pathologischen Verhältnissen. Er geht dabei von dem Gedanken aus, dass eine Erhöhung des Brechungswertes eine Erhöhung des Eiweissgehaltes bedeute, während umgekehrt eine Erniedrigung des Refractionswertes auf eine Verdünnung des Blutserums hinweise. *Reiss* setzt auseinander, das der Salzgehalt des Serums die Brechkraft desselben nicht oder nur unwesentlich beeinflusst. Er erwähnt zwar, dass man im Eiweiss Globuline und Albumine zu unterscheiden hat; er behauptet aber, dass das Verhältnis dieser zu einander den Brechungscoëfficienten in einem so geringen Grade verändere, dass dies bei den unvermeidlichen Fehlern der Methode nicht nachweisbar sei. Der Autor hat in der genannten Arbeit eine Tabelle aufgestellt, in der man aus dem jeweiligen Refractometerwert den Prozentgehalt an Eiweiss ablesen kann.

In derselben Arbeit gibt *Reiss* an, dass „die relative Fehlergrösse" 0,3 % Eiweiss beträgt, was etwa 1,4 Teilstrichen der Scala entspricht; über 0,4 % Fehler kämen wohl nie vor. Im Vergleich zur Kjeldahl'schen

Eiweissbestimmung ergab die Tabelle einen zu hohen Prozentgehalt.

Diesem gegenüber teilt *Schorer* in Bern in der Arbeit: Über den Einfluss des quantitationen Verhaltens von Globulin zu Albumin auf die Resultate der refractometrischen Eiweissbestimmung die Beobachtung mit, dass er oft sehr hohe Differenzen zwischen dem refractometrisch nach *Reiss* berechneten und dem nach *Kjeldahl* erhaltenen Prozentgehalt des Serums feststellte. Diese Differenzen hätten bisweilen die Höhe von 1,8 % Eiweiss erreicht; bei Infectionskrankheiten habe er 1,3 % und 1,1 % als Maximaldifferenz gefunden. Auch *Schorer* fand, dass die *Reiss*'sche Tabelle eine höhere Prozentzahl angibt als die bei der chemischen Untersuchung gefundene. Da der Autor glaubte, diese oben genannten starken Differenzen weder aus dem Wechsel des Salzgehaltes noch aus dem der stickstofffreien Substanzen des Serums erklären zu können, wandte er sich der Frage zu, wieweit ein Wechsel in der Mischung der Globuline und Albumine hierfür in Betracht kommen könnte. Zu diesem Zwecke stellte er aus Serum oder aus Ascitesflüssigkeit Eiweisslösungen: Albumine und Globuline dar, deren Concentration er nach der *Kjeldahl*'schen Methode bestimmte. *Schorer* kommt auch zu dem Ergebnis, dass in der Tat die Globuline einen höheren Brechungswert aufweisen als die Albumine. Der Refractionscoëfficient differiert bei gleichem Prozentgehalt des Gesamteiweisses je nach den Mischungsverhältnissen. Z. B. zeigen Mischungen bei 1,14 % Gesamteiweissgehalt in einem Mischungsverhältnis von Globulin und Albumin von 1 : 9 einen Refractionswert von 1,33544, aber bei dem gleichem Eiweissgehalt von 1,14 % Gesamteiweiss und Mischungsverhältnis von Globulin

und Albumin von 9 : 1 einen Refractionswert von 1,33619; also bekommt man 0,00075 als Differenz; dieser Unterschied entspricht einem Eiweissgehalt von 0,46 % = 2,2 Skalenteilen. *Schorer* weist also nach, dass Schwankungen um 2,2 Skalenteile durch Wechsel im Mischungsverhältnis der beiden Eiweisskörper bedingt sein können. Er lässt aber unerklärt durch diese Untersuchungen, wie die hohen Differenzen bis zu 1,1 % und 1,3 % zustande kommen. *Schorer* hat seine Untersuchungen ausschliesslich an sehr niedrig concentrierten Eiweisslösungen angestellt: an 1- und 1,14 %igen. Man muss aber die Verhältnisse im Serum nachahmen, um für praktische Zwecke einen Einblick zu gewinnen.

Um noch mehr Klarheit in die Frage zu bringen, wieviel denn nun die Mischungsveränderungen der Globuline und Albumine für den Gesamtwert ausmachen, und ob wirklich die Unterschiede so beträchtlich ausfallen, dass sie den klinischen Wert der Refractometrie des Blutserums beeinträchtigen, speziell bei den für das menschliche Serum massgebenden Concentrationen, beauftragte mich Herr Prof. Dr. Nägeli, die Frage einer Nachprüfung zu unterziehen. Da ausser der Refractionsbestimmung noch die Viscosität geeignet ist, uns über die Concentration von Eiweisslösungen Aufschluss zu geben, wurde ausser der Refraction noch die Viscosität der Eiweisslösungen bestimmt, worüber bisher in der Literatur alle Angaben fehlen. Es ist aber einleuchtend, dass für die Serumbestimmung durch Viscosimetrie die verschiedenen Mischungen von Albumin und Globulin, die in der Pathologie tatsächlich vorkommen, auch eine Rolle spielen könnten. Es ergab sich tatsächlich, dass auch in Beziehung auf viscosimetrische Verhältnisse die

Globuline und die Albumine sich wesentlich verschieden verhalten.

Untersuchungsmethode:

Ehe ich mich damit befasste, constante Eiweisslösungen, deren Untersuchung der Hauptgegenstand der vorliegenden Arbeit werden soll, viscosimetrisch und refractometrisch zu bestimmen, tat ich dies zunächst an anderen selbst unter Leitung von Herrn *Prof. Dr. Thierfelder* im Tübinger physiologisch - chemischen Institut hergestellten Albumin- und Globulinlösungen. Erst nachdem ich mich so längere Zeit in die Methoden eingearbeitet hatte, wandte ich mich den Eiweisslösungen zu, deren Untersuchungsergebnisse hier mitgeteilt werden sollen.

Um die tatsächlichen Verhältnisse relativ hohen Eiweissgehaltes des Serums nachahmen zu können, liessen wir uns von der Firma Merck in Darmstadt sterile 8 %ige Globulin- und 8 %ige Albuminlösungen möglichst klar herstellen. Die Darstellung ist von der Firma Merck aus grossen Mengen normalen Pferdeserums durch Mischung mit gleicher Menge gesättigter Ammoniumsulfatlösung erfolgt. Aus dem Filtrat wurde durch Dialyse und nachheriges Einengen im Vacuum und Filtration das Albumin gewonnen. Aus dem Niederschlag der Ammoniumsulfatlösung ist durch Dialyse, Koncentrierung und Filtration die Globulinlösung gewonnen. Die Eiweisslösungen waren in Ampullen zu je 5 ccm verpackt. Zur Untersuchung wurden nur ganz frische Lösungen aus der eben eröffneten Ampulle verwendet. Da die Lösungen ihre Eigenschaften nach längerer Zeit ändern, wurde möglichst rasch gearbeitet. Nach Eröffnung der Ampullen wurden die Mischungen hergestellt und sofort untersucht.

Mit Pipetten, die 0,5 ccm fassen und eine genaue Ablesung auf 0,01 ccm gestatten, wurde die jeweilige Mischung hergestellt, und zwar in der Menge, dass die erhaltene Flüssigkeit nicht zu wenig, sondern stets 1—2 ccm betrug; dadurch liessen sich gröbere Ungenauigkeiten vermeiden. Es wurden die Globuline und Albumine in allen möglichen Verhältnissen: 1 : 1 bis 1 : 5 gemischt, und zwar wurden zuerst die 8 %igen Lösungen zusammengebracht; dann wurden durch Zusatz einer entsprechenden Menge destillierten Wassers 7 %ige Lösungen hergestellt; diese wurden nun in denselben Mischungsverhältnissen untersucht; dann wurden die 8 %igen Lösungen zu 6 %igen verdünnt und wiederum in denselben Mischungen untersucht. Durch diese Versuchsanordnung entstanden also 3 neben einander verlaufende Reihen: die der 8-, der 7- und der 6 %igen Mischungen. Auch diese Verdünnungen wurden bei jeder Ampulle einzeln vorgenommen; dann wurde sofort gemischt und untersucht.

Zur Bestimmung der Refraction wurde das Eintauchrefractometer von *Pulfrich* verwendet. Nach 5—10 Minuten, wenn also die Flüssigkeit die Temperaturconstante 17,5° angenommen hatte, wurde abgelesen; dabei wurde als gültig angesehen, wenn ein dreimaliges Einstellen der Mikrometerschraube den gleichen Wert ergab.

Um die Viscosität zu bestimmen, wurde das Viscosimeter von *Hess* benutzt, in einer von Professor Nägeli gewünschten, für Serumuntersuchungen nötigen Modification, die es ermöglicht, auf die erste Decimalstelle genau abzulesen; die zweite Decimalstelle wird abgeschätzt, was bei der relativ grossen Entfernung der Teilstriche sehr gut möglich ist. Erst wenn dreimaliges Ablesen

einen constanten Wert ergab, wurde dieser als richtig angenommen. Die ersten 1—2 Ablesungen sind meist, besonders bei Vorherrschen der Globuline in der Mischung etwas zu hoch. Die maximale Differenz zwischen verschiedenen Ablesungen derselben Lösung betrug bei den ungemischten 8 %igen Globulinen einmal 0,09 und bei den ungemischten 7 %igen Globulinen einmal 0,07; sonst etwa 0,02 bei den gemischten Lösungen, in denen die Globuline vorherrschten. Bei den Albuminen fand sich als Maximalwert der 8 %igen ungemischten Lösungen als Differenz 0,05. Sonst waren die Differenzen bei den Mischungen mit Vorherrschen der Albumine nur etwa 0,01, oft = 0,00. Während der Untersuchung wurde auch die Temperatur des auf dem Instrument angebrachten Thermometers registriert, (alle Untersuchungen sind zwischen 17° und 19° vorgenommen), sodann der erhaltene Wert auf 20° umgerechnet; die umgerechneten Werte wurden der weiteren Betrachtung zu grunde gelegt.

Die 8 %ige Globulinlösung wurde an verschiedenen Tagen aus verschiedenen Ampullen untersucht; sie ergab die unten folgenden Werte: — Die Viscosität werde ich fortan mit η, die Refraction mit R bezeichnen.

$$\eta = \left.\begin{matrix} 2{,}06 \\ 1{,}99 \\ 2{,}05 \end{matrix}\right\} \text{Mittel} = 2{,}03$$

$$\text{R} = \left.\begin{matrix} 57{,}4 \\ 56{,}7 \\ 57{,}2 \end{matrix}\right\} \text{Mittel} = 57{,}1, \text{ nach Reiss} = 7{,}65\,\% \text{ Eiweiss.}$$

Die 8 %ige Albuminlösung wurde 4 mal untersucht, mit folgenden Resultaten:

$$\eta = \left.\begin{matrix} 1{,}54 \\ 1{,}54 \\ 1{,}50 \\ 1{,}56 \end{matrix}\right\} \text{Mittel} = 1{,}53$$

$$R = \left.\begin{matrix} 54{,}0 \\ 54{,}6 \\ 54{,}4 \\ 54{,}5 \end{matrix}\right\} \text{Mittel} = 54{,}4, \text{ nach Reiss} = 7{,}07\,\% \text{ Eiweiss}$$

Aus diesen 3 resp. 4 Bestimmungen sehen wir, dass bereits die noch ungemischten Lösungen in ihrem Viscositätswert von 1,99 bis 2,06, resp. 1,50 bis 1,56, also um 0,07 (0,06) differieren, und dass der Brechungswert Schwankungen um 0,7 (56,7—57,4) resp. um 0,6 (54,0—54,6) unterworfen ist. Diese sehr kleinen Differenzen, die wohl beim Einfüllen der hergestellten Lösungen in die Ampullen entstanden sein dürften, müssen sich selbstverständlich in den Mischungen wiederfinden lassen.

Ferner lehren uns diese Untersuchungen, dass ihrem Refractometerwert nach die 8 %ige Globulinlösung verglichen mit der *Reiss*'schen Tabelle nur 7,65 % Eiweiss enthalten sollte, während die 8 %ige Albuminlösung nach *Reiss* nur einer 7,07 %igen Eiweisslösung entspräche. Dabei ist aber allerdings zu berücksichtigen, dass unsere Lösungen dialysirte sind. Dass eine Differenz zwischen nach *Kjeldahl* vorhandenem Eiweiss und der nach dem Refractometer berechneten besteht, erkennt, wie schon erwähnt, *Reiss* vollkommen an. Auffallend ist ferner, dass die beiden Eiweisslösungen unter einander eine Differenz von 2,7 Skalenteilen = 0,57 % Eiweiss aufweisen. Wie noch später

auseinandergesetzt werden wird, habe ich bei meinen Berechnungen zwischen den bei der Mischung von Albumin- und Globulinlösungen tatsächlich gefundenen und den durch Berechnung aus den einfachen Lösungen erhaltenen Additionswerten eine maximale Differenz von nur 0,5 Skalenteilen = 0,10 % Eiweiss zu verzeichnen, während *Reiss* einen solchen von 0,3 % = 1,42 Skalenteilen annimmt. Diese Differenz in den Beobachtungen erklärt sich vielleicht damit, dass *Reiss* das Verhältnis der Globuline zu den Albuminen unberücksichtigt lässt und daher als „Versuchsfehler" ansieht.

Um bei Betrachtung der jetzt folgenden Untersuchungsergebnisse mit möglichst geringen Versuchsfehlern zu rechnen, will ich den Hauptwert legen auf die Resultate, die ich durch Berechnung erhalte unter Zugrundelegung der Werte :

8 %ige Globulinlösung: $\eta_1 = 2{,}03$; R = 57,1

8 %ige Albuminlösung: $\eta_1 = 1{,}53$; R = 54,4;

denn nur diese hohen Werte entsprechen den klinischen Verhältnissen des Serums.

Die folgende Tabelle gibt an, in welchem Verhältnis die Globuline mit den Albuminen gemischt sind ; η_1 ist der Viscositätswert, R der Refractionswert, in Skalenteilen angegeben. Die Angabe in dieser Form und nicht die des Brechungscoëfficienten habe ich der besseren Übersicht wegen vorgezogen ; ferner kommt es mir darauf an, relative Beziehungen festzustellen. Um den Wechsel der Werte je nach dem Mischungsverhältnis zu demonstrieren, sind die berechneten Werte angegeben ; in Klammern ( ) sind die wirklich gefundenen Werte hinzugefügt, wodurch sich die geringe Differenz zwischen berechnetem und wirklich erhaltenem Wert zeigt.

Zusammen 5 Teile:

1 Teil Globuline, 4 Teile Albumine: $\eta_i = 1{,}63$, R = 55,2
(1,57) (54,9)

2 „ e „ 3 „ „ $\eta_i = 1{,}73$, R = 55,5
(1,67) (55,5)

3 „ „ 2 „ „ $\eta_i = 1{,}83$, R = 56,1
(1,81) (56,0)

4 „ „ 1 „ „ $\eta_i = 1{,}93$, R = 56,6
(1,90) (56,3)

Zusammen 6 Teile:

1 Teil Globuline, 5 Teile Albumine: $\eta_i = 1{,}61$, R = 54,9
(1,54) (55,0)

2 „ e „ 4 „ „ $\eta_i = 1{,}70$, R = 55,4
(1,63) (55,3)

3 „ „ 3 „ „ $\eta_i = 1{,}78$, R = 55,8
(1,74) (55,7)

4 „ „ 2 „ „ $\eta_i = 1{,}86$, R = 56,2
(1,81) (56,2)

5 „ „ 1 „ „ $\eta_i = 1{,}95$, R = 56,6
(1,95) (56,5)

Zusammen 7 Teile:

2 Teile Globuline, 5 Teile Albumine: $\eta_i = 1{,}67$, R = 55,2
(1,60) (54,9)

3 „ „ 4 „ „ $\eta_i = 1{,}74$, R = 55,6
(1,71) (55,8)

4 „ „ 3 „ „ $\eta_i = 1{,}82$, R = 56,0
(1,75) (55,9)

5 „ „ 2 „ „ $\eta_i = 1{,}89$, R = 56,4
(1,81) (56,1)

Zusammen 8 Teile:

2 Teile Globuline, 6 Teile Albumine: $\eta_i = 1{,}64$, R = 55,2 (1,61) (55,0)

3 „ „ 5 „ „ $\eta_i = 1{,}72$, R = 55,5 (1,61)* (55,4)

4 „ „ 4 „ „ $\eta_i = 1{,}78$, R = 55,8 (1,74) (55,7)

5 „ „ 3 „ „ $\eta_i = 1{,}78$, R = 56,1 (1,78) (55,7)

6 „ „ 2 „ „ $\eta_i = 1{,}91$, R = 56,5 (1,89) (56,5)

Zusammen 9 Teile:

3 Teile Globuline, 6 Teile Albumine: $\eta_i = 1{,}70$, R = 55,4 (1,63) (55,3)

4 „ „ 5 „ „ $\eta_i = 1{,}75$, R = 55,7 (1,75) (55,9)

5 „ „ 4 „ „ $\eta_i = 1{,}81$, R = 55,9 (1,75) (55,7)

6 „ „ 3 „ „ $\eta_i = 1{,}86$, R = 56,2 (1,81) (56,2)

Aus dieser Tabelle geht hervor, dass 8%ige Eiweissmischungen bei wechselndem Albumin- und Globulingehalt und Mischungsvariation zu 1 : 5 und 5 : 1 im Maximum folgende Differenzen zeigen:

1. für die Viscosität η_i als Minimum 1,61, als Maximum 1,95,
2. „ „ Refraction R „ „ 54,9, „ „ 56,6;

das bedeutet für R eine Differenz von 1,7 = 0,36% Eiweiss (nach *Reiss*); dabei sind die berechneten Werte eingesetzt, würden die gefundenen erwähnt, so ergibt sich für die Viscosität als Differenz 0,41, für die Refraction 1,5.

Aus der weitgehenden Übereinstimmung der ge-

*) Wohl Ablesefehler, da R gut übereinstimmt.

fundenen mit den durch Addition der Einzelwerte berechneten Zahlen lässt sich sicher schliessen, dass in der Tat lediglich Additionswirkung eintritt und nicht irgend ein neuer Faktor noch hinzukommt, der nicht von vornherein ausgeschlossen werden könnte. Es bestehen also ziemlich erhebliche Differenzen bei verschiedenem Gehalt von Globulin und Albumin. Erst wenn die Mischungen gleich viel Globuline und Albumine enthalten wie bei den Mischungsverhältnissen: Globuline : Albumine = 3 : 4, 4 : 5 und 4 : 3, 5 : 4 wird ihr Wert fast gleich der Mischung 1 : 1. Dies geht sowohl aus den Additionswerten als auch aus den tatsächlich gefundenen Ergebnissen hervor.

Durch Verdünnung mit destilliertem Wasser wurden die 8 %igen Lösungen in 7 %ige übergeführt. Eine abgemessene Menge von 4,5 ccm einer 8 %igen Globulinlösung wurde mit 0,64 ccm aq. dest. versetzt. Die so erhaltene 7 %ige Globulinlösung zeigte die Werte:

$\eta_1 = 1{,}85$, R = 51,5.

Zu 4,5 ccm 8 %iger Albuminlösung wurden ebenfalls 0,64 ccm aq. dest. hinzugefügt, so dass eine 7 %ige Albuminlösung mit den Werten entstand: $\eta_1 = 1{,}44$, R = 48,7.

Die Tabelle ist nach demselben Princip aufgestellt wie die vorige. Für das Mischungsverhältnis 1 : 4, 4 : 1, 1 : 5, 5 : 1, 2 : 3, 3 : 2, 2 : 5 wurden neue Ampullen benutzt. Auf 4,85 ccm einer 8 %igen Globulinlösung kamen 0,693 ccm aq. dest. zur Herstellung der 7 %igen Globulinlösung mit folgenden Werten:

$\eta = 1{,}87$, R = 51,3.

Auf 4,85 ccm der 8 %igen Albuminlösung kamen auch 0,693 ccm aq. dest. Die 7 %igen Albumine boten folgende Werte: $\eta = 1{,}45$, R = 48,7.

Für die übrigen Mischungen wurden in entsprechender Weise neue Ampullen eröffnet und ihr Inhalt verdünnt.

Der Durchschnittswert der 7 %igen Globuline beträgt:

$$\eta_i = \begin{matrix}1{,}85\\1{,}87\end{matrix}\Big\} \text{ Mittel } 1{,}86,\ R. = \begin{matrix}51{,}5\\51{,}3\end{matrix}\Big\} \text{ Mittel } 51{,}4$$

der 7 %igen Albumine:

$$\eta_i = \begin{matrix}1{,}44\\1{,}45\end{matrix}\Big\} \text{ Mittel } 1{,}445,\ R = \begin{matrix}48{,}7\\48{,}7\end{matrix}\Big\} \text{ Mittel } 48{,}7$$

Diese Durchschnittswerte wurden der Berechnung zugrunde gelegt.

Auch bei dieser Aufstellung sind die berechneten Werte angegeben und in Klammern ( ) die wirklich erhaltenen Resultate.

Zusammen 5 Teile:

1 Teil Globuline, 4 Teile Albumine: $\eta_i = 1{,}53$, R = 49,2 (1,53) (49,2)

2 „ e „ 3 „ „ $\eta_i = 1{,}61$, R = 49,8 (1,59) (50,0)

3 „ „ 2 „ „ $\eta_i = 1{,}69$, R = 50,3 (1,69) (50,5)

4 „ „ 1 „ „ $\eta_i = 1{,}78$, R = 50,9 (1,76) (50,5)

Zusammen 6 Teile:

1 Teil Globuline, 5 Teile Albumine: $\eta_i = 1{,}51$, R = 49,2 (1,52) (49,5)

2 „ e „ 4 „ „ $\eta_i = 1{,}58$, R = 49,6 (1,52) (49,7)

3 „ „ 3 „ „ $\eta_i = 1{,}65$, R = 50,1 (1,64) (50,3)

4 „ „ 2 „ „ $\eta_i = 1{,}72$, R = 50,5 (1,71) (50,6)

5 „ „ 1 „ „ $\eta_i = 1{,}79$, R = 51,0 (1,84) (51,0)

Zusammen 7 Teile:

2 Teile Globuline, 5 Teile Albumine: $\eta_i = 1{,}56$, R = 49,5 (1,56) (49,3)

3 „ „ 4 „ „ $\eta_i = 1{,}62$, R = 49,8 (1,63) (50,5)

4 „ „ 3 „ „ $\eta_i = 1{,}68$, R = 50,1 (1,71) (50,5)

5 „ „ 2 „ „ $\eta_i = 1{,}74$, R = 50,6 (1,77) (50,9)

Zusammen 8 Teile:

2 Teile Globuline, 6 Teile Albumine: $\eta_i = 1{,}55$, R = 49,4 (1,56) (49,5)

3 „ „ 5 „ „ $\eta_i = 1{,}60$, R = 49,7 (1,60) (49,7)

4 „ „ 4 „ „ $\eta_i = 1{,}65$, R = 50,1 (1,64) (50,3)

5 „ „ 3 „ „ $\eta_i = 1{,}70$, R = 50,4 (1,66) (50,0)

6 „ „ 2 „ „ $\eta_i = 1{,}76$, R = 50,7 (1,74) (50,8)

Zusammen 9 Teile:

3 Teile Globuline, 6 Teile Albumine: $\eta_i = 1{,}58$, R = 49,6 (1,52) (49,7)

4 „ „ 5 „ „ $\eta_i = 1{,}63$, R = 49,9 (1,62) (49,5)

5 „ „ 4 „ „ $\eta_i = 1{,}68$, R = 50,2 (1,63) (50,0)

6 „ „ 3 „ „ $\eta_i = 1{,}72$, R = 50,5 (1,71) (50,6)

Die Differenzen zwischen dem Viscositätswert der 7 %igen Globulin- und dem der 7 %igen Albuminlösung sind 0,41 und 0,42, die der Brechungswerte 2,6 und 2,8, im Mittel = 2,7 Skalenteile. Da die Refractionswerte sich bei den 8 %igen und 7 %igen Lösungen um dieselbe Zahl unterscheiden, während die Viscositätswerte bei den 8 %igen Lösungen um 0,50

und bei den 7 %igen nur um 0,415 (im Mittel) von einander abweichen, ist kein absoluter Parallelismus vorhanden zwischen den Ergebnissen der beiden Untersuchungsmethoden. Die Viscositätskurven zeigen eben einen stärker parabolischen Verlauf mit steigender Eiweissconcentration.

Sonst zeigt sich in dieser Aufstellung ebenso wie in Tabelle I, dass mit dem Überwiegen der Globuline η und R ansteigen, und mit dem Vorherrschen der Albumine fallen. Die Übereinstimmung der gefundenen Werte mit den berechneten ist eine bessere als bei den 8 %igen Mischungen. Nur bei den Mischungen Glob. : Alb. = 1 : 2 finden wir bei η eine Abweichung um 0,06, dann bei Glob. : Alb. = 3 : 4 eine solche im Refractometerwert um 0,7; sonst ist bei η ein Versuchsfehler von höchstens 0,05 und bei R ein Fehler von 0,4 in Rechnung zu ziehen.

Auch bei den 7 %igen Mischungen zeigt sich die deutlichste Differenz bei grossem Unterschiede in den Mengen der beiden Eiweissarten, während bei den Mischungen Glob. : Alb. = 3 : 4, 4 : 5, und 4 : 3, 5 : 4 die berechneten Werte fast den Mischungen Glob. : Alb. = 1 : 1 gleichkommen; also z. B. ergeben

Glob. : Alb. = 1 : 5 : η = 1,52, R = 49,5 } (gefundene
Glob. : Alb. = 5 : 1 : η = 1,84, R = 51,0 } Werte),

d. h. eine Differenz von 0,32 bei η und 1,5 bei R.

Zur Herstellung von 6 %igen Globulin- und Albuminlösungen wurden für die Untersuchungen im Verhältnis: Glob. : Alb. 1 : = 1, 1 : 2, 2 : 1, 1 : 3, 3 : 1, 1 : 4, 4 : 1 zu 4,70 ccm Globulin-Stammlösung 1,56 ccm aq. dest. hinzugesetzt, so dass eine 6 %ige Globulinlösung entstand mit den Werten: η = 1,74 und R = 46,0, zu 4 ccm der 8 %igen Albuminlösung

wurden 1,33 ccm aq. dest. hinzugefügt, die entstehende 6 %ige Globulinlösung hatte die Werte: $\eta = 1{,}40$, $R = 43{,}8$; für die Mischungen Glob. : Alb. = 2 : 3, 3 : 2, 2 : 5, 5 : 2, 3 : 4, 4 : 3 wurden neue Ampullen eröffnet; die durch entsprechende Verdünnung hergestellten 6 %igen Eiweisslösungen hatten folgende Werte: 6 %ige Albuminlösung: $\eta = 1{,}74$, $R = 45{,}7$; 6 %ige Albuminlösung: $\eta = 1{,}41$, $R = 43{,}5$. Der Durchschnittswert für die 6 %igen Globuline betrug also:

$$\eta = \left.\begin{matrix}1{,}74\\1{,}74\end{matrix}\right\} \text{Mittel} = 1{,}74,\quad R = \left.\begin{matrix}46{,}0\\45{,}7\end{matrix}\right\} \text{Mittel: } 45{,}85$$

für die 6 %igen Albumine:

$$\eta = \left.\begin{matrix}1{,}40\\1{,}41\end{matrix}\right\} \text{Mittel} = 1{,}405,\quad R = \left.\begin{matrix}43{,}8\\43{,}5\end{matrix}\right\} \text{Mittel} = 43{,}65.$$

Diese Mittelwerte wurden für die Berechnung als massgebend angesehen.

Da die Lösungen in den Ampullen nicht ausgereicht hätten, um die Mischungen in all denselben Verhältnissen wie bei den anderen Versuchsreihen herzustellen, wurde auf folgende Mischungen verzichtet: Glob. : Alb. = 1 : 5, 5 : 1, 3 : 5, 5 : 3, 4 : 5 und 5 : 4. Infolgedessen fallen hier die Werte in Klammern () fort.

Die Tabelle ist nach dem Princip der übrigen aufgestellt.

Zusammen 5 Teile:

1	Teil	Globuline,	4	Teile	Albumine:	$\eta = 1{,}47$,	$R = 44{,}1$
						(1,46)	(44,2)
2	„	e	„	3	„	$\eta = 1{,}54$,	$R = 44{,}5$
						(1,50)	(44,3)
3	„		„	2	„	$\eta = 1{,}61$,	$R = 45{,}0$
						(1,56)	(44,5)
4	„		„	1	„	$\eta = 1{,}67$,	$R = 45{,}6$
						(1,63)	(45,5)

Zusammen 6 Teile:

1 Teil Globuline, 5 Teile Albumine: $\eta_i = 1{,}46$, $R = 44{,}0$

2 „ e „ 4 „ „ $\eta_i = 1{,}52$, $R = 44{,}4$
(1,48) (44,5)

3 „ „ 3 „ „ $\eta_i = 1{,}57$, $R = 44{,}8$
(1,52) (44,7)

4 „ „ 2 „ „ $\eta_i = 1{,}63$, $R = 45{,}2$
(1,61) (45,5)

5 „ „ 1 „ „ $\eta_i = 1{,}68$, $R = 45{,}6$

Zusammen 7 Teile:

2 Teile Globuline, 5 Teile Albumine: $\eta_i = 1{,}50$, $R = 44{,}3$
(1,48) (44,0)

3 „ „ 4 „ „ $\eta_i = 1{,}55$, $R = 44{,}6$
(1,50) (44,0)

4 „ „ 3 „ „ $\eta_i = 1{,}60$, $R = 44{,}9$
(1,56) (44,5)

5 „ „ 2 „ „ $\eta_i = 1{,}64$, $R = 45{,}2$
(1,62) (44,8)

Zusammen 8 Teile:

2 Teile Globuline, 6 Teile Albumine: $\eta_i = 1{,}49$, $R = 44{,}2$
(1,49) (44,2)

3 „ „ 5 „ „ $\eta_i = 1{,}53$, $R = 44{,}5$

4 „ „ 4 „ „ $\eta_i = 1{,}57$, $R = 44{,}4$
(1,52) (44,7)

5 „ „ 3 „ „ $\eta_i = 1{,}61$, $R = 45{,}0$

6 „ „ 2 „ „ $\eta_i = 1{,}66$, $R = 45{,}3$
(1,62) (45,3)

Zusammen 9 Teile:

3 Teile Globuline, 6 Teile Albumine: η = 1,52, R = 44,4 (1,48) (44,5)

4 „ „ 5 „ „ η = 1,55, R = 44,6

5 „ „ 4 „ „ η = 1,59, R = 44,9

6 „ „ 3 „ „ η = 1,63, R = 45,2 (1,61) (45,5)

Die Untersuchung der oben genannten Mischungen konnte noch am ehesten entbehrt werden, da, wie aus der Berechnung hervorgeht, die Werte bei dem Mischungsverhältnis: Glob. : Alb. = 1 : 5 und 5 : 1 sich sehr stark denen der entsprechenden ungemischten Lösungen nähern. Die Mischungen Glob. : Alb. = 3 : 5 und 5 : 3 ergeben der Berechnung nach fast dieselben Werte wie die Mischungen: Glob. : Alb. = 2 : 3 und 3 : 2, beinahe ebenso hoch sind die Werte für die Mischungen Glob. : Alb. = 4 : 5 und 5 : 4, die sich andererseits fast decken mit den Befunden bei Glob. : Alb. = 1 : 1. Es ist also von geringer Bedeutung, dass die genannten Mischungen nur mit den berechneten Werten vorliegen. Das Princip, nämlich, dass das Mischungsverhältnis der Eiweisskörper zu einander für die Werte der Refractometrie und der Viscosimetrie von Wichtigkeit ist, weist auch diese Versuchsreihe deutlich nach.

Die Differenz zwischen dem Viscositätswert der 6 %igen Globulinlösung und dem der 6 %igen Albuminlösung beträgt 0,335, also um 0,08 weniger als bei den 7 %igen und um 0,165 weniger als bei den 8 %igen. (Denn es betrugen die Differenzen der 8 %igen Lösungen 0,50, die der 7 %igen 0,415, die der 6 %igen 0,335 unter Berücksichtigung der Mittelwerte).

Die Refractometerwerte unterscheiden sich bei den 6 %igen Lösungen um 2,2 Skalenteile, während die 7 %igen und 8 %igen um 2,7 Skalenteile von einander abweichen; daraus geht hervor, dass die 8- und 7 %igen Eiweisslössungen noch parallel verlaufende Kurven zeigen; bei 6 %igen dagegen ist schon eine Convergenz bemerkbar. Vergleicht man nun die Refractionscurve und die Viscositätscurve mit einander, so findet man, dass die Refractometercurven langsamer convergieren als die der Viscosimetrie. Eine Convergenz der Viscositätswerte zeigt sich auch, wie aus den Zahlen ersichtlich ist, bei allen Mischungsverhältnissen von Globulinen und Albuminen immer stärker, je weniger hoch der Eiweisswert ist.

Zum Unterschied hiervon verläuft die Curve für die Refractometrie fast geradlinig; eine Krümmung bei 7 % nachzuweisen, ist nur bei einer Zeichnung in sehr grossem Masstabe gelungen. Die Tendenz, bei Sinken der Concentration zu convergieren, ist eine bedeutend geringere.

Was sagen nun die Werte von Refraction und Viscosität bei steigenden Eiweissgehalt an Globulin und Albumin? Sie zeigen, dass die **Viscosimetrie** bei den für normales Blutserum gültigen Eiweisswerten (6—8%) **viel empfindlicher** ist gegenüber einer **relativen** Globulinzunahme! **Es sollte also möglich sein, bei einer Dissonanz der beiden Curven für Refraction und Viscosimetrie und einem relativ stärkeren Anstieg der Viscositätscurve auf eine Verschiebung zugunsten der Globuline zu schliessen, und es sollte auch möglich sein, ungefähr einen Anhaltspunkt zu bekommen, wie stark diese Zunahme der Globuline ist.**

Erklärung zur Entstehung der Curven I a u. b.

Ad I a:

Mischung: Glob. : Alb. = 1 : 1

%	η_i	Diff.	R	Diff.
6	1,57	0,08	44,8	5,3
7	1,65	0,13	50,1	5,7
8	1,78		55,8	

Zur R-Curve:

Auf 55,8 bezogen bedeutet die Differenz 5,7 in % ausgedrückt:

$$\frac{5{,}7 \cdot 100}{55{,}8} = 10{,}2\ \%$$

die Differenz 5,3 : $\frac{5{,}3 \cdot 100}{55{,}8} = 9{,}5\ \%$

Zur η_i-Curve:

Auf 1,78 bezogen bedeutet die Differenz 0,13 in % ausgedrückt:

$$\frac{0{,}13 \cdot 100}{1{,}78} = 7{,}3\ \%$$

die Differenz 0,08: $\frac{0{,}08 \cdot 100}{1{,}78} = 4{,}5\ \%$

Ad I b.

Mischung: Glob. : Alb. = 2 : 3

%	η_i	Diff.	R	Diff.
6	1,54	0,07	44,5	5,3
7	1,61	0,12	49,8	5,7
8	1,73		55,5	

Zur R-Curve:

Auf 55,5 bezogen bedeutet die Differenz 5,7 in % ausgedrückt:

$$\frac{5{,}7 \cdot 100}{55{,}5} = 10{,}2\ \%$$

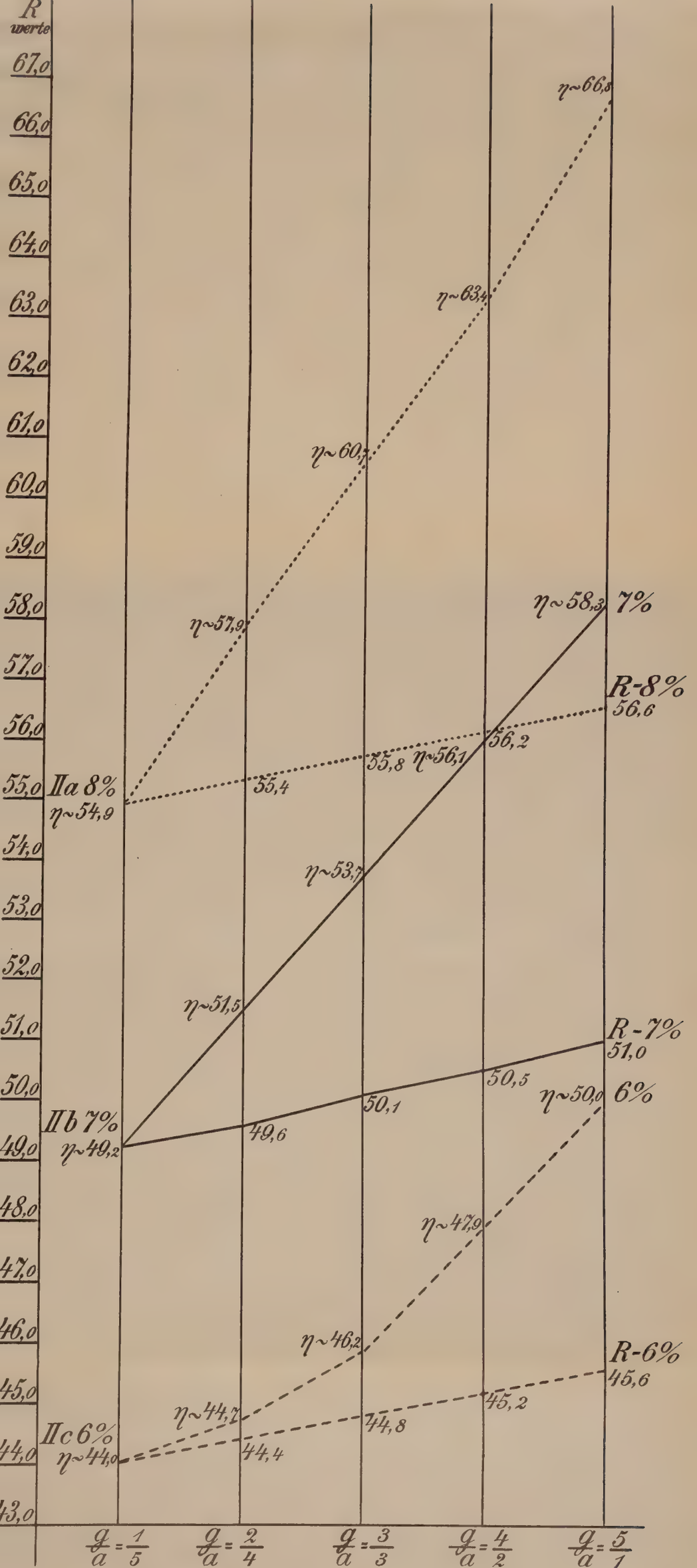
die Differenz 5,3: $\frac{5{,}3 \cdot 100}{55{,}8} = 9{,}5\ \%$

Zur η-Curve:

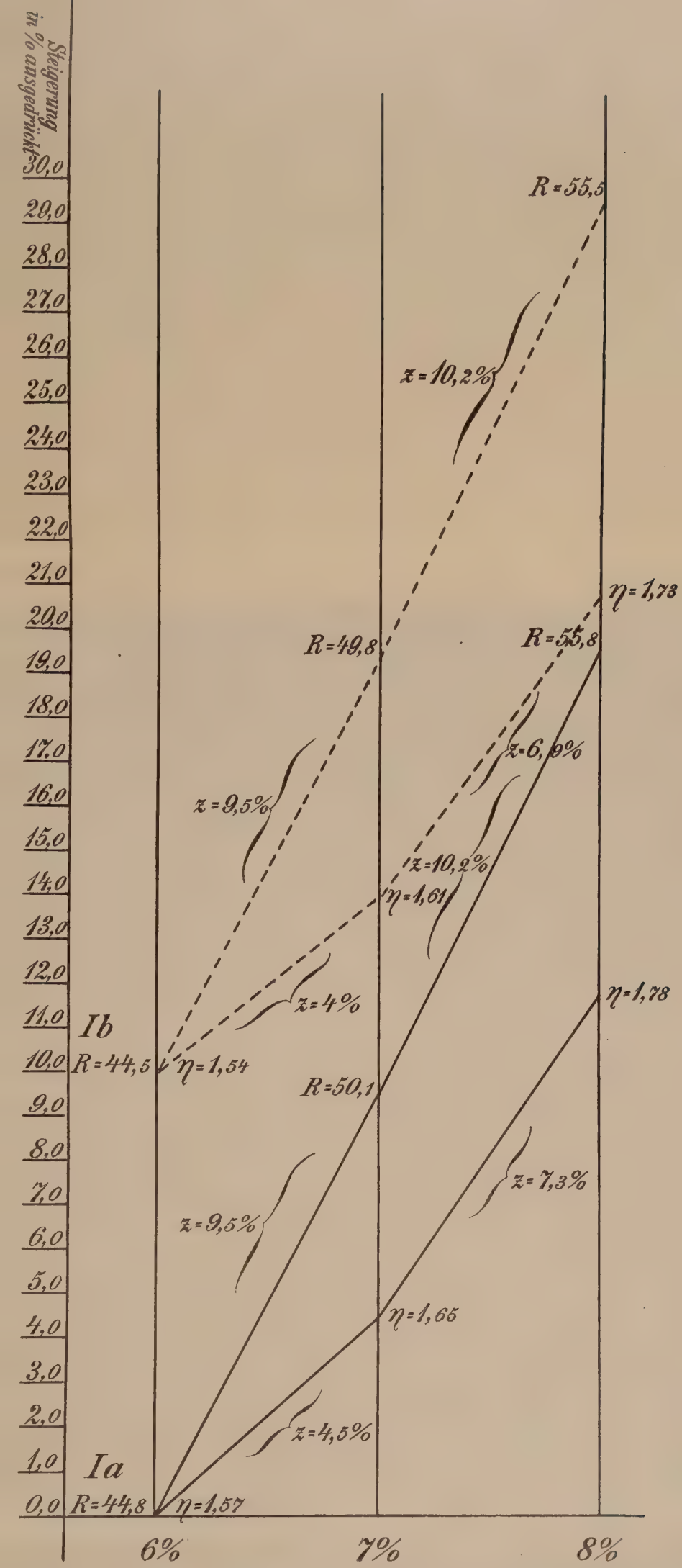
Auf 173 bezogen bedeutet die Differenz 0,12 in % ausgedrückt:

$$\frac{0{,}12 \cdot 100}{1{,}73} = 6{,}9\ \%$$

die Differenz 0,07 : $\frac{0{,}07 \cdot 100}{1{,}73} = 4{,}0\ \%$



Curven zur Demonstration der grösseren Empfindlichkeit der Viscosimetrie gegenüber verschiedenen Mischungsverhältnissen der Globuline u. Albumine bei gleichbleibendem Gesamtprozentgehalt. Die durch Berechnung erhaltenen Werte sind zur Konstruktion der Curven verwendet.



Curven zur Demonstration der grösseren Empfindlichkeit der Refractometrie bei verschieden starker Concentration in Prozent des Wertes der 8% igen Mischung ausgedrückt.

Ia..... Glob. : Alb. = 1 : 1
Ib..... Glob. : Alb. = 2 : 3
z bedeutet Zunahme, in % ausgedrückt.

Erklärung zur Entstehung der Curven II a, b, c.

Ad II a) bezieht sich auf 8 %ige Lösungen.

I. Glob. : Alb. = 1 : 5, η = 1,61, R = 54,9 (wie aus der obigen Tabelle ersichtlich)
II. „ = 2 : 4, η = 1,70, R = 55,4 „
III. „ = 3 : 3, η = 1,78, R = 55,8 „
IV. „ = 4 : 2, η = 1,86, R = 56,2 „
V. „ = 5 : 1, η = 1,95, R = 56,6 „

Um η und R in Beziehung zu bringen, wird angenommen, dass dem η-Wert = 1,61 R = 54,9 entspricht (G : A = 1 : 5); dann wäre:

Lösung II mit $\eta = 1{,}70 \sim \frac{54{,}9 \cdot 1{,}70}{1{,}61} = 57{,}9$

„ III „ $\eta = 1{,}78 \sim \frac{54{,}9 \cdot 1{,}78}{1{,}61} = 60{,}7$

„ IV „ $\eta = 1{,}86 \sim \frac{54{,}9 \cdot 1{,}86}{1{,}61} = 63{,}4$

„ V „ $\eta = 1{,}95 \sim \frac{54{,}9 \cdot 1{,}95}{1{,}61} = 66{,}8$

Ad II b) bezieht sich auf 7 %ige Lösungen:

I. Glob. : Alb. = 1 : 5, η = 1,51, R = 49,2
II. „ = 2 : 4, η = 1,58, R = 49,6
III. „ = 3 : 3, η = 1,65, R = 50,1
IV. „ = 4 : 2, η = 1,72, R = 50,5
V. „ = 5 : 1, η = 1,79, R = 51,0

Um η_i und R in Beziehung zu bringen, wird angenommen, dass dem η_i-Wert = 1,51 R = 49,2 entspricht (G : A = 1 : 5); dann wäre:

Lösung II mit η_i = 1,58 $\sim \frac{49{,}2 \cdot 1{,}58}{1{,}51} = 51{,}5$

„ III „ η_i = 1,65 $\sim \frac{49{,}2 \cdot 1{,}65}{1{,}51} = 53{,}7$

„ IV „ η_i = 1,72 $\sim \frac{49{,}2 \cdot 1{,}72}{1{,}51} = 56{,}1$

„ V „ η_i = 1,79 $\sim \frac{49{,}2 \cdot 1{,}79}{1{,}51} = 58{,}3$

Ad II c) bezieht sich auf 6 %ige Lösungen:

I. Glob. : Alb. = 1 : 5, η_i = 1,46, R = 44,0
II. „ = 2 : 4, η_i = 1,52, R = 44,4
III. „ = 3 : 3, η_i = 1,57, R = 44,8
IV. „ = 4 : 2, η_i = 1,63, R = 45,2
V. „ = 5 : 1, η_i = 1,68, R = 45,6

Um η_i und R in Beziehung zu bringen, wird angenommen, dass dem η_i-Wert = 1,46 R = 44,0 entspricht (G : A = 1 : 5); dann wäre:

Lösung II mit η_i = 1,52 $\sim \frac{44{,}0 \cdot 1{,}52}{1{,}46} = 44{,}7$

„ III „ η_i = 1,57 $\sim \frac{44{,}0 \cdot 1{,}57}{1{,}46} = 46{,}2$

„ IV „ η_i = 1,63 $\sim \frac{44{,}0 \cdot 1{,}63}{1{,}46} = 47{,}9$

„ V „ η_i = 1,68 $\sim \frac{44{,}0 \cdot 1{,}68}{1{,}46} = 50{,}0$

Zusammenfassung.

Aus meinen Untersuchungen ist zu folgern, dass Schwankungen, die im Brechungswert des untersuchten Blutserums auftreten, nicht allein auf Concentrationsunterschiede zurückgeführt werden dürfen, sondern zum Teil, wenigstens bei Differenzen unterhalb 2,5 Skalenteilen, kann auch ein Wechsel im Verhältnis der Globuline zu Albuminen solche bedingen. Untersuchungen auf Globuline und Albumine in diesen Grenzen sind wohl am menschlichen Blutserum zunächst schwierig, da man fast immer nur sehr geringe Mengen Serum zur Verfügung hat. Bei Differenzen von mehr als 0,5 % spielt diese Beziehung der beiden Eiweisskörper zu einander keine Rolle mehr. Man kann dann ein Heruntergehen des Refractionswertes mit einer Verdünnung und ein Heraufgehen desselben mit einer Erhöhung der Concentration gleichsetzen.

Die Beobachtungen haben also gezeigt, dass die Annahme von *Reiss*, es spiele der wechselnde Wert zwischen Globulin und Albumin keine grosse Rolle, berechtigt ist, nur muss man den Fehler, den die beiden Eiweisskörper bedingen, höher, auf 0,5% bei den höchsten praktisch wohl auftretenden Concentrationen ansetzen.

Die grösste Differenz der Viscositätswerte verschiedener Mischungen von Globulinen und Albuminen der 8 %igen Lösungen betrug 0,50, der 7 %igen 0,41, der 6 %igen 0,34. Untersucht man also Globuline und Albumine enthaltende Eiweisslösungen, die höher als 8 % oder sehr ähnlich concentriert sind, so darf man eine Schwankung um weniger als 0,5 noch nicht stets als Concentrationsveränderung der Eiweisslösung ansehen, sondern muss eventuell an einen Wechsel im Verhältnis

der beiden Eiweisskörper denken. Da auch der von mir gefundene Viscositätswert für das normale Serum mit 1,72 in den Bereich meiner Untersuchungen an den Eiweisslösungen fällt, kann ich meine Beobachtungen wohl auf die Resultate der Serumuntersuchung übertragen. Erst wenn man genügend Grund hat, eine solche Veränderung der Globuline und Albumine zu einander auszuschliessen, ist man berechtigt, Schwankungen der Viscosität als solche der Eiweissconcentration aufzufassen.

Zum Schluss sei es mir gestattet, auch an dieser Stelle Herrn *Prof. Dr. Nägeli* für die Überlassung der Arbeit sowie für seine freundliche Unterstützung während der Ausführung derselben meinen verbindlichsten Dank auszusprechen. Ebenso fühle ich mich verpflichtet, hier meinem Dank gegenüber Herrn *Prof. Dr. Thierfelder*, der mir bereitwilligst seiner Zeit bei der Herstellung von Eiweisslösungen geholfen hat, Ausdruck zu verleihen.

Literaturangaben:

Asher: Untersuchungen über die physiologische Permeabilität der Zellen. Biochem. Zeitschrift 14. 1908. S. 1.

Bence, J.: Experimentelle Beiträge zur Entstehung der nephritischen Oedeme. Zeitschrift für klin. Medizin 67. 1909. S. 69—111.

Benczúr: Das Verhalten des Refractionswertes des Blutserums nach Aufnahme von Kochsalz. Ebenda 67. 1909. S. 164—174.

Böhme, A: Über den Einfluss der Muskelarbeit auf die Concentration des Blutserums. 27. Kongr. für inn. Med. Wiesbaden 1910. S. 488—491.

— Über die Schwankungen der Serumconcentration beim gesunden Menschen. Deutsch. Arch. für klin. Med. 103. 1911.

Determann: Die Viscosität des menschlichen Blutes. Monographie. Wiesbaden. Bergmann. 1910.

Engel und Scharl: Die Concentrationsveränderungen des Blutserums nach Wasseraufnahme. Zeitschrift für klin. Med. 60. 1906. S. 225.

— und Országz: Untersuchungen über den Zusammenhang des Eiweissgehaltes des Blutserums und der serösen Flüssigkeitsergüsse. Zeitschrift für klin. Med. 67. 1909. S. 175—183.

Heudorfer: Untersuchungen über die Concentration des Blutserums bei Anaemien und Blutkrankheiten. Zeitschrift für klin. Med. 1913. Bd.

A. von Koranyi und Bence: Physikalisch-chemische Untersuchungen über die Wirkung der Kohlensäure auf das Blut. Arch. für d. ges. Physiol. 110. 1905. S. 513—532.

Nägeli: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. II. Auflage. Veit, Leipzig 1912. Kapitel über die Viscosität des Blutes.

Reiss: Die refractometrische Blutuntersuchung und ihre Ergebnisse für die Physiologie und Pathologie des Menschen. Ergebnisse der inn. Med. und Kinderh. Bd. 10. 1913.

Schorer: Über den Einfluss des quantitativen Verhaltens von Globulin zu Albumin auf die Resultate der refractometrischen Eiweissbestimmung. Correspondenzblatt für Schweizer Ärzte. 1913.

Lebenslauf.

Ich wurde als Sohn des Kaufmannes Franz Heyder zu Berlin am 25. März 1888 geboren und bin evangelischer Confession. In Berlin besuchte ich das Askanische Gymnasium, auf dem ich zu Ostern 1909 das Zeugnis der Reife erhielt. Mein 10 semestriges Studium der Medizin verbrachte ich in den Universitäten: München, Kiel, wo ich im Sommer 1911 die medizinische Vorprüfung bestand, Berlin und Tübingen. Hier beendete ich im Mai 1914 die ärztliche Prüfung. Im Monat Juli 1914 war ich in der Eisenbahnheilstätte Stadtwald-Melsungen bei Cassel als Medizinalpraktikant tätig. Durch Ausbruch des Krieges verlor ich diese Stelle. Vom 12. August 1914 — 21. April 1915 war ich in der Reserve-Lazarett-Abteilung Cassel-Wahlershausen als wachthabender Arzt tätig; seit dem 22. April bin ich in derselben Stellung in der Reserve-Lazarett-Abteilung Marienkrankenhaus in Cassel-R. Die Approbation als Arzt erhielt ich am 21. Oktober 1914.

Erich Heyder.